

**М.М. Долженко**, д.м.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ;  
**А.Я. Базилевич**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Особливості проведення тривалої антигіпертензивної терапії у хворих з ураженням печінки

**Доведено, що уникнути ураження органів-мішеней, а також кінцевих точок артеріальної гіпертензії (АГ), таких як інфаркт міокарда, інсульт або кардіоваскулярна смерть, можливо лише у разі постійного прийому антигіпертензивних препаратів. Однак не всі хворі дотримуються цього простого правила, мотивуючи це тим, що «від ліків болить печінка і довго їх вживати шкідливо». Як можна подолати низький комплаєнс хворих при тривалій антигіпертензивній терапії?**

На жаль, майже для кожного хворого характерна поліморбідність, тобто дуже рідко лікар діагностує лише одне захворювання, а з віком кількість хвороб збільшується. Сьогодні неможливо лікувати тільки ішемічну хворобу серця або АГ, не враховуючи патологічний стан інших органів і систем. Нерідко консультанти одночасно призначають хворому до 10-12 препаратів, які взаємодіють між собою. Відомо, що у разі одночасного призначення двох препаратів лікарська взаємодія відбувається в 6% випадків, п'яти препаратів – у 50%, десяти препаратів – у 100%, унаслідок чого дуже часто розвиваються побічні реакції та порушення метаболізму.

Ризик розвитку уражень печінки під час вживання ліків вищий у пацієнтів жіночої статі, а також у хворих віком за 50 років. У дитячому віці вони розвиваються значно рідше, ніж у дорослих.

Ураження печінки ліками прийнято ділити на три основні групи: гепатоцелюлярні, холестатичні та змішані. Мішенню токсичної дії можуть бути гепатоцити (некроз), жовчні протоки і каналці (холестаза) або синусоїдальні клітини (ендотелій, жиромісткі клітини). Ураження печінки ліками може включати пошкодження паренхіми, що призводить до некрозу або апоптозу, стеатоз, холестаза, утворення гранульоми, судинні розлади, злоякісне переродження та інші.

## Чому і як відбувається ураження печінки, викликане ліками?

Механізм несприятливої дії лікарських препаратів на печінку, як правило, складний і в більшості випадків вивчений не до кінця.

Виділяють дві групи уражень: токсичні й ідіосинкратичні, які розвиваються в деяких випадках, у сприйнятливих пацієнтів. При другому у виді уражень гепатотоксичний ефект не залежить від дози препарату, і передбачити розвиток несприятливої реакції майже неможливо. Хоча підвищену чутливість розглядають як еквівалент гіперчутливості, докази справжньої алергічної реакції в більшості випадків відсутні.

У наш час з'являється все більше даних, які вказують на те, що розподіл видів уражень печінки ліками на дві вищевказані групи є досить умовним. Наприклад, доведено, що деякі препарати, які раніше розцінювали як алергени, можуть пошкоджувати мембрани внаслідок утворення токсичних проміжних продуктів метаболізму. Велике значення у їх утворенні має ензимна система цитохрому P450. Зміна активності її ізоферментів під впливом генетичних факторів або факторів навколишнього середовища є ключовим моментом, який визначає чутливість до токсичних ефектів.

Важливу роль у посиленні гепатотоксичної дії низки лікарських засобів відіграє генетичний поліморфізм. Ураження печінки ліками часто спостерігають

за дефіциту ізоферментів CYP2D6, CYP2C19. Повільне ацетилювання, зумовлене дефіцитом N-ацетилтрансферази-2, також призводить до розвитку гепатиту. Генетично зумовлений дефіцит глутатіонсинтетази може підвищувати чутливість до токсичної дії низки препаратів. Більшість клінічно виражених гепатотоксичних реакцій непередбачувані і розвиваються після досить довгого латентного періоду – від 1-8 тижнів до 12 місяців. Причини виникнення такого латентного періоду потребують подальшого вивчення. Можливо, він необхідний для досягнення певної кумулятивної дози препарату. При звичайних імунних ураженнях печінки настає спонтанне одужання після відміни ліків, які їх викликали, хоча у разі продовження лікування деякими препаратами може розвинути хронічний гепатит.

## Можливі клінічні наслідки медикаментозного ураження печінки

Найбільш тяжке медикаментозне пошкодження печінки – це гепатоцелюлярний некроз, який виникає внаслідок прямої токсичної дії ліків та ідіосинкратичної реакції. Ліки можуть викликати гострий гепатоцелюлярний некроз, який клінічно, біохімічно і гістологічно не відрізняється від вірусного гепатиту. Таку реакцію прийнято називати ідіосинкратичною, але точний її механізм не відомий і не виключено, що для кожного препарату він різний.

Ліки – головна причина розвитку гострого холестаза. Він описаний при використанні багатьох препаратів з різних фармакологічних груп. Індукований ліками холестаза може виникати внаслідок порушення гепатоцелюлярної секреції жовчі (ізолюваний холестаза або холестатичний гепатит), обструкції дрібних (холангіоліт) або міждольових (холангіт) проток і позапечінкової обструкції (склерозуючий холангіт). Механізм розвитку гепатоцелюлярного холестаза містить пригнічення різних транспортних систем, порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію і підвищення проникності мембран з регургітацією компонентів жовчі у плазму.

Особливістю стеатогепатиту, викликаного деякими ліками, є його тривале прогресування після відміни препарату. У його розвитку може відігравати роль токсичний механізм, включаючи пошкодження мітохондрій і порушення β-окислення жирних кислот, що тягне за собою генерацію реактивних радикалів кисню та вичерпання запасів АТФ.

## Як проводити довготривалу антигіпертензивну терапію у пацієнтів із стеатогепатитом?

Діагноз ураження печінки ліками встановлюють переважно шляхом виключення інших причин (гепатити А, В, С, викликані вірусом Епштейн-Барр, цитомегаловірусом, ішемія і захворювання жовчовивідних шляхів). Що робити, якщо хворі

вже мають патологію печінки і потребують довгочасної антигіпертензивної терапії?

Відомо, що у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, розповсюдженим атеросклерозом, дисліпопротеїнемією в 90% випадків виявляють жирову інфільтрацію печінки з елементами фіброзу, яка, на думку авторів, є передстадією стеатогепатиту. У 72% хворих з ішемічною хворобою серця на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу діагностують хронічний стеатогепатит, що потребує патогенетичної гепатопротекторної терапії.

Гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія або їх поєднання) часто відмічається при хронічному стеатогепатиті – у 20-81% випадків. Хоча це захворювання зазвичай протікає доброякісно і безсимптомно, майже у половині випадків відмічають його прогресування, а не менш ніж у 1/6 частини пацієнтів розвивається цироз печінки.

Відомо, що хворі з хронічним стеатогепатитом являють собою групу підвищеного ризику АГ. У 60% таких осіб виявили підвищення артеріального тиску (АТ). Під час дослідження функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) у цієї категорії пацієнтів виявили ремоделювання ЛШ, яке прогресувало протягом двох років спостереження і його супроводжував ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ. Крім цього, у хворих на хронічний стеатогепатит переважно відбувається діастолічна дисфункція ЛШ за типом порушення релаксації з підвищеною жорсткістю міокарда.

Виникає питання, який вид антигіпертензивної терапії найбільш безпечний у цієї категорії пацієнтів?

## Сучасне антигіпертензивне лікування. Що нового?

Перш за все лікування АГ містить рекомендації зі зміни способу життя (зниження надлишкової маси тіла, зменшення вживання алкоголю, солі та жирної їжі, підвищення фізичної активності, припинення куріння) і медикаментозне лікування.

Слід відмітити, що останні рекомендації Європейського товариства кардіологів (2007), як і Української асоціації кардіологів (2008), залишили попередній перелік антигіпертензивних препаратів. Однак змінився порядок їх призначень і рекомендації щодо поєднання.

Тобто загальноновизначеними для лікування АГ у наш час є такі п'ять класів антигіпертензивних препаратів:

- тiazидні діуретики;
- інгібітори АПФ;
- блокатори АГ<sub>1</sub>-рецепторів;
- антагоністи кальцію;
- β-адреноблокатори.

## Які комбінації антигіпертензивних препаратів можна рекомендувати?

- Тiazидний діуретик + інгібітор АПФ.
- Тiazидний діуретик + антагоніст рецепторів ангіотензину II.



М.М. Долженко

- Антагоніст кальцію + інгібітор АПФ.
- Антагоніст кальцію + антагоніст рецепторів ангіотензину II.
- Антагоніст кальцію + тiazидний діуретик.
- β-Адреноблокатор + антагоніст кальцію (дигідропіридинової).

Комбінована терапія рекомендована у таких випадках:

- якщо АТ ≥160/100 мм рт. ст.;
- якщо АТ перевищує цільові показники на 20/10 мм рт. ст. у пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику.

У наш час найбільш популярною є комбінація інгібітора АПФ з тiazидним діуретиком. Під дією інгібітора АПФ гальмується утворення потужного вазоконстриктора – ангіотензину II, що призводить до зменшення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи й антидіуретичного гормону. Дія діуретика спрямована на боротьбу з гіперволемією, набряками. Подібні фіксовані комбінації не тільки ефективніше знижують АТ, а й надають можливість використовувати ефективні низькі дози активних речовин, що значно безпечніше для хворих.

## Якою є класифікація інгібіторів АПФ?

Загальноприйнятої класифікації інгібіторів АПФ не існує.

За механізмом дії інгібітори АПФ можна розділити на лікарські форми (каптоприл, лізиноприл), що не потребують додаткової активації у печінці, та проліки (усі інші), які під час проходження через печінку трансформуються у активну речовину.

Розрізняють інгібітори АПФ з короткою (2-8 год), середньою (9-14 год) і великою (більше 20 год) тривалістю періоду напіввиведення.

## Який препарат з групи інгібіторів АПФ не метаболізується печінкою і є найбезпечнішим для хворих з печінковою патологією?

Серед інгібіторів АПФ особливої уваги заслуговує лізиноприл – інгібітор АПФ з розширеною доказовою базою, перевірений часом, який не один раз доводив свої переваги у пацієнтів з АГ, у тому числі на тлі таких захворювань, як печінкова патологія, метаболічний синдром і ЦД, що значно ускладнюють ситуацію.

## Які фармакокінетичні особливості лізиноприлу?

У хімічній структурі лізиноприлу присутня карбоксильна група, яка зв'язує цинквмісний домен АПФ. На відміну від більшості інгібіторів АПФ лізиноприл – активна речовина. Усмоктуючись у шлунково-кишковому тракті, він не піддається подальшим метаболічним перетворенням і виводиться в незміненому вигляді нирками. Препарат має достатньо варіабельну біодоступність – від 6 до 60%. Лізиноприл

Продовження на стор. 40.



М.М. Долженко, д.м.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ; А.Я. Базилевич, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Особливості проведення тривалої антигіпертензивної терапії у хворих з ураженням печінки

Продовження. Початок на стор. 39.

не ліпофільний і практично не зв'язується з білками плазми. Його дія починається через 1 год після прийому всередину, пік ефекту розвивається через 4-6 год, а тривалість дії сягає 24 год, що забезпечує зручний режим призначення – один раз на добу.

### Наскільки доведена ефективність лізиноприлу у хворих на АГ?

Для лікування АГ лізиноприл використовують давно, і в наш час зібрано багато даних, які підтверджують його високу ефективність порівняно з іншими інгібіторами АПФ та гіпотензивними препаратами інших груп. При лікуванні АГ прийом препарату один раз на добу суттєво підвищує прихильність пацієнтів до терапії. Крім того, ефективність такого режиму дозування доведена за допомогою добового моніторингу АТ. Лізиноприл в дозі 20 мг призначався першій групі хворих о 8, другій – о 16, а третій – о 22 годині. Ступінь зниження АТ і тривалість гіпотензивного ефекту були однаковими в усіх трьох групах. Призначення препарату о 22 годині найбільш попереджає ранковий підйом АТ, що пов'язаний з максимальним ризиком серцево-судинних ускладнень. Вочевидь, така схема прийому препарату є кращою.

У низці досліджень доказано, що за гіпотензивною ефективністю лізиноприл

можна порівняти з іншими інгібіторами АПФ. Так, під час прямого порівняння ефективності комбінації еналаприлу та лізиноприлу з діуретиком гідрохлоротіазидом (ГХТ) шляхом моніторингу АТ виявилось, що еквівалентною гіпотензивною активністю володіють 18 мг еналаприлу + 8 мг ГХТ і 17 мг лізиноприлу + 6 мг ГХТ. У рандомізованому дослідженні, в якому брав участь 181 пацієнт з АГ, виявлено, що гіпотензивна активність лізиноприлу в дозі 10 мг на добу і зофеноприлу в дозі 30 мг на добу однакова. Таким чином, при лікуванні АГ цільовими дозами інгібіторів АПФ можуть бути: каптоприл – 50 мг 3 рази на добу, еналаприл – 20 мг на добу, лізиноприл і фозіноприл – 40 мг на добу.

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні у 2003 році гіпотензивну ефективність лізиноприлу порівнювали з ефективністю β-адреноблокаторів. Так, виявилось, що за ступенем гіпотензивного ефекту лізиноприл у дозі 20 мг на добу не відрізняється від β-адреноблокатора небіволола в дозі 5 мг на добу. Ще в 1992 році було доведено, що лізиноприл не поступається за ефективністю й антагоністам кальцію. В датському об'єднаному дослідженні (Danish Cooperative Study Group) порівняли ефективність і переносимість 10-20 мг/доб лізиноприлу і 5-10 мг/доб фелодипіну в пацієнтів з АГ I-II ст. Лізиноприл дещо краще переносився хворими.

У норвезькому багатоцентровому дослідженні оцінювали гіпотензивну ефективність, переносимість і вплив лізиноприлу та ніфедипіну на якість життя 828 пацієнтів з АГ I-II ступеня. Лізиноприл виявився більш ефективним стосовно зниження систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) і рідше викликав побічні ефекти.

У дослідженні TROPHY з використанням добового моніторингу АТ порівнювали гіпотензивну ефективність лізиноприлу і ГХТ. Обидва препарати достовірно знижували АТ, показник зниження САТ був однаковий, а ДАТ більше знижувався у групі лізиноприлу. У чоловіків лізиноприл, як правило, був більш ефективним, ніж ГХТ, у жінок ефективність обох препаратів виявилась однаковою. Під час розподілу хворих на групи за типом циркадного ритму АТ виявилось, що нон-диппери (хворі зі зниженням нічного АТ <10%) однаково відповідають на терапію обома препаратами, а в дипперів (хворих з 10-20% зниженням нічного АТ) лізиноприл показав більшу ефективність.

У декількох дослідженнях порівнювалась ефективність лізиноприлу і блокаторів ангіотензинових рецепторів. Однаковий ефект мали 80 мг на добу телмісартана і 20 мг на добу лізиноприлу. Порівняною також виявилась ефективність лізиноприлу і лосартану. У пацієнтів з тяжкою АГ комбінація 8 мг на добу кандесартану і 12,5 мг на добу ГХТ не мала переваг в ефективності перед комбінацією 10 мг лізиноприлу і 12,5 мг ГХТ.

У великому дослідженні PREVAIL (The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) хворих рандомізували для прийому валсартану в дозі 160 мг на добу або лізиноприлу 20 мг на добу. У разі необхідності до терапії додавали ГХТ. Зниження АТ виявилось ідентичним в обох групах лікування – 31,2/15,9 мм рт. ст. і 31,4/15,9 мм рт. ст. відповідно.

Комбінована терапія валсартаном і амлодипіном була порівняною за ефективністю з комбінацією лізиноприл + ГХТ. Виявилось, що обидві комбінації рівноцінні щодо зниження АТ і однаково добре переносяться.

### Наскільки виражені протективні властивості лізиноприлу стосовно органів-мішеней?

Зібрано достатню кількість доказів протективного ефекту лізиноприлу стосовно органів-мішеней. Лізиноприл попереджує розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ і за тривалого застосування сприяє зменшенню його маси. У дослідженні SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation) лізиноприл не тільки достовірно знижував АТ (за даними офісного вимірювання і добового моніторингу), а й викликав зворотній розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ.

У дослідженні ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) у хворих, які отримували лізиноприл у дозі 10-20 мг на добу протягом двох років, індекс маси міокарда зменшився на 25,7 г/м<sup>2</sup>.

Об'єм лівого передсердя є фактором ризику розвитку низки серйозних ускладнень, найчастіше це миготлива аритмія. Доведено, що терапія лізиноприлом сприяє зменшенню об'єму лівого передсердя і фракції мітральної

регулітації у хворих з органічним ураженням клапанів серця.

Під час оцінки товщини комплексу інтима-медіа у 69 хворих на АГ, які раніше не отримували антигіпертензивного лікування і яким призначили амлодипін у дозі 5-10 мг на добу або лізиноприл – 5-20 мг на добу протягом 12 місяців, відбувався однаковий регрес товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій. При цьому просвіт загальних сонних артерій в кінці лікування виявився значно більшим у групі лізиноприлу, що може бути пов'язане зі сприятливими структурними змінами стінки сонних артерій під час лікування інгібітором АПФ.

У невеликих дослідженнях у курців і хворих з дисліпідемією відбулося покращення ендотеліальної регуляції тону судин на тлі терапії лізиноприлом.

### Яку антигіпертензивну ефективність показав лізиноприл у дослідженні ALLHAT?

Відомо, що ALLHAT – найбільш важливе клінічне дослідження лізиноприлу у хворих на АГ. 15 255 учасників отримували діуретик хлорталідон у дозі 12,5-25 мг на добу, 9048 осіб – амлодипін по 2,5-10 мг на добу, 9054 пацієнти – лізиноприл по 10-40 мг на добу. За здатністю попереджувати досягнення так званої первинної комбінованої кінцевої точки (інфаркт міокарда + смерть від серцево-судинних причин) і знижувати загальну смертність не було виявлено переваг жодного з препаратів. Лізиноприл поступався хлорталідону щодо здатності попереджувати інсульт, що, можливо, було пов'язане з його дещо слабшим гіпотензивним ефектом у порівнянні з хлорталідоном. Різниця виявилась особливо вираженою у осіб негроїдної раси, які відрізняються низькою чутливістю до інгібіторів АПФ. Лізиноприл мав значну перевагу над амлодипіном у профілактиці декомпенсації серцевої недостатності у хворих європеїдної раси. Ефективність лізиноприлу й амлодипіну у хворих негроїдної раси суттєво не відрізнялася. Також відбувалося зниження ризику розвитку нових випадків ЦД у хворих, які отримували лізиноприл, порівняно з тими, хто приймав хлорталідон. У хворих, які приймали лізиноприл, було виявлено більш низький рівень глюкози крові. Ці відмінності стали достовірними вже через два роки дослідження і залишалися статистично важливими до його закінчення.

Частіше такий ефект пов'язують з блокадою ренін-ангіотензинової системи, однак механізм впливу інгібіторів АПФ і БАР на профілактику розвитку інсуліно-резистентності до кінця не з'ясований.

В рамках дослідження ALLHAT проводилось генетичне піддослідження GenHAT, мета якого – встановити, чи впливають генетичні маркери на ефективність гіпотензивної терапії. Перші результати дослідження GenHAT вже опубліковані. Основними генами, які, можливо, детермінують ефективність лізиноприлу, вважали ген АПФ і його поліморфний маркер типу I/D. Раніше було показано, що у носіїв алеля D спостерігається більш високий рівень експресії гену АПФ і вища активність ренін-ангіотензинової системи. Вважається, що наявність алеля D може сприяти розвитку серцево-судинних ускладнень. В дослідженні GenHAT асоціації цього алеля з ефективністю терапії лізиноприлом виявлено не було.

### Яка органопротективна ефективність лізиноприлу у хворих на ЦД і діабетичну нефропатію?

У хворих на ЦД терапія інгібіторами АПФ сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну. Так, у багатоцентровому дослідженні EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent

# ЛИЗОТИАЗИД

лизиноприл + гидрохлортиазид

Сила в дополнении



1 таблетка в сутки

- Высокая эффективность у пациентов с АГ, особенно в сочетании с заболеваниями печени
- Препарат выбора при недостаточности гипотензивного эффекта лизиноприла
- Метаболически безопасная доза тиазидного диуретика



TEVA

Представительство в Україні "ТЕВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ ІНДУСТРІЗ ЛТД"  
02021, м. Київ, пр-т Бажана, 12-А, 8 поверх  
тел.: (38044) 594-70-80, факс: (38044) 594-70-81  
www.teva.ua



diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) вивчали вплив лізиноприлу на прогресування діабетичної нефропатії та ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу без АГ. У пацієнтів, які отримували лізиноприл, рівень глікозильованого гемоглобіну був достовірно нижчим (6,9% порівняно з 7,3%). Прогресування діабетичної ретинопатії відмічали у 13,2% хворих у групі лізиноприлу та в 24,3% у групі плацебо.

Метою дослідження CALM (The candesartan and lisinopril microalbuminuria study) було порівняння ефективності монотерапії кандесартаном, лізиноприлом і комбінованої терапії цими двома препаратами у 199 пацієнтів з АГ, мікроальбумінурією і ЦД II типу. Зниження АТ було однаковим в обох групах. При призначенні лізиноприлу спостерігалася тенденція до зниження екскреції альбумінів з сечею. Далі третина хворих продовжувала монотерапію лізиноприлом, друга третина – кандесартаном, а остання отримувала комбіновану терапію цими препаратами протягом 12 тижнів. За впливом на рівень АТ комбінована терапія виявилася більш ефективною, ніж монотерапія будь-яким із препаратів. Регрес мікроальбумінурії в групі комбінованої терапії також був найзначнішим – на 50%. Однак в цьому випадку комбінована терапія виявилася достовірно ефективнішою тільки в порівнянні з кандесартаном ( $p=0,04$ ). При порівнянні з монотерапією лізиноприлом достовірних відмінностей щодо впливу на мікроальбумінурію не виявлено.

Результати цих та інших подібних досліджень дозволяють рекомендувати лізиноприл для призначення хворим на ЦД 2 типу і діабетичну нефропатію.

#### Чи можливе призначення лізиноприлу хворим з гострим інфарктом міокарда?

Лізиноприл був одним із перших інгібіторів АПФ, ефективність якого доведена при гострому інфаркті міокарда (ІМ). Дослідження GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) було присвячено вивченню ефективності лізиноприлу, нітратів і їх комбінації у пацієнтів з гострим ІМ. В дослідження було включено 19394 хворих. Терапія нітратами або лізиноприлом починалася не пізніше 24 годин від моменту появи симптомів ІМ. Доза лізиноприлу становила 5 мг/доб. Виявилось, що тільки в групі хворих, які отримували лізиноприл, до 6-го тижня терапії зазначалось достовірне зниження смертності – на 7,7% і виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (смерть + систолічна дисфункція ЛШ) – на 11%. Різниця в ризику розвитку несприятливих випадків зберігалась і через 6 місяців після ІМ. Крім того, що в групі лізиноприлу знижувався ризик розвитку важкої дисфункції ЛШ, зменшувалось його ремоделювання. Вплив лізиноприлу на прогноз при ІМ був особливо важливим серед хворих на ЦД. Важливо підкреслити, що призначення лізиноприлу показано хворим із стабільною гемодинамікою. У групі пацієнтів, які мали на момент рандомізації САТ вище 120 мм рт. ст., частота розвитку важкої гіпотензії при прийомі лізиноприлу була вищою, ніж у групі плацебо.

В дослідженні SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction) проводилося пряме порівняння ефективності двох інгібіторів АПФ при гострому ІМ – зофеноприлу в дозі 30-60 мг і лізиноприлу в дозі 5-10 мг на добу. Обидва препарати призначали хворим, що отримували тромболітичну терапію. Лікування інгібіторами АПФ починалось не пізніше 12 годин після завершення тромболітизму і продовжувалось 42 дні. Всього в дослідження було включено 1024 хворих. Достовірних

відмінностей щодо ризику серцево-судинних ускладнень в обох групах лікування встановлено не було.

#### Яка ефективність лізиноприлу в лікуванні хронічної серцевої недостатності?

У дослідженні ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) порівнювали ефективність високих (32,5-35 мг на добу) і низьких (2,5-5 мг на добу) доз лізиноприлу в лікуванні серцевої недостатності. У ньому брали участь 3164 хворих із хронічною серцевою недостатністю II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA, які мали фракцію викиду менш ніж 30%. Найбільшим було зниження ризику нових госпіталізацій з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності – на 24% у групі хворих, які отримували високі дози препарату. Крім того, у цій групі спостерігали тенденцію до достовірного зниження ризику загальної смертності та випадків госпіталізації – на 12%,  $p=0,002$ . Найкращим виявився ефект високих доз лізиноприлу у хворих з високим ФК серцевої недостатності. Застосування високих доз лізиноприлу також було більш ефективним з фармакоекономічних позицій.

#### Лізиноприл і ГХТ.

##### Яка ефективність такої комбінації?

Поєднання інгібітора АПФ і тiazидного діуретика має декілька вагомих переваг.

Гіпотензивний ефект діуретика лімітований реактивною гіперренінемією, вираженість якої значно знижується під час паралельного призначення інгібіторів АПФ.

Прийом інгібіторів АПФ знижує активність ангіотензину II і, як наслідок, – рівень альдостерону, що, у свою чергу, зумовлює зворотне всмоктування калію. Це сприяє попередженню розвитку гіпокаліємії, зумовленої прийманням діуретиків.

Рівень сечової кислоти і глюкози у крові, що може зростати внаслідок прийому діуретиків, значно знижується за одночасного застосування інгібіторів АПФ.

Можливість використання метаболічно-безпечних доз діуретиків у фіксованих комбінаціях сприяє попередженню негативних впливів останніх на метаболізм глюкози і ліпідів.

Одночасний прийом інгібіторів АПФ і діуретиків сприяє виведенню натрію з організму.

Важливо те, що низькі дози діуретика й інгібітора АПФ у фіксованих комбінаціях не тільки не втрачають, а й збільшують сумарний гіпотензивний ефект, сприяють зниженню кількості побічних дій терапії.

Застосування лізиноприлу з ГХТ дозволяє досягнути цільового рівня АТ більш ніж у 87% випадків. Крім цього, існують дані про зменшення гіпертрофії ЛШ, виражений нефропротективний потенціал комбінації цих препаратів, особливо у пацієнтів з ЦД, здатність відновлювати порушення функції ендотелію. Враховуючи аналіз даних щодо шляхів елімінації лізиноприлу, безпеки стосовно впливу на печінку, ефективності у зниженні АТ, захисту органів-мішеней при АГ, позитивного комплаєнсу, можна рекомендувати цю комбінацію як оптимальну для лікування хворих на АГ з супутньою патологією печінки (стеатозом, стеатогепатитом та ін.).

Сьогодні в Україні доступна для використання фіксована комбінація лізиноприлу (10 і 20 мг) з низькою дозою ГХТ (12,5 мг) під назвою Лізотіазид (виробництва компанії «Тева»).

Список літератури знаходиться в редакції.

**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «України»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я® України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

**37638**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 6000  
відвідувань  
на день